Aus der Universitätskinderklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Hottinger)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. M. Vest

Nichthämolytische unkonjugierte Hyperbilirubinämie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
Brutschin Willy von Fischbach (AG)
Schweiz

1967

Lörrach 1968
Buch- und Offsetdruck H. Deiner Lörrach

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544303_0098

Von der medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von

Professor Dr. A. Hottinger

Tag der Promotion 30. Oktober 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

EINFUEHRUNG

Nicht selten begegnet man in der Klinik Hyperbilirubinämien, die eine indirekte van den Bergh-Reaktion ergeben und die weder mit einer Hämolyse noch mit einer pathologisch veränderten Leber einhergehen. Das gleiche Syndrom wurde verschieden bezeichnet: Cholémie simple familiale (Morbus Gilbert) (9), Icterus intermittens juvenilis Meulengracht (16), Hereditäre nichthämolytische Bilirubinämie (1), Familiäre nichthämolytische Gelbsucht (7), Posthepatitische Hyperbilirubinämie (11). Wir sprechen im Folgenden von einer nichthämolytischen unkonjugierten Hyperbilirubinämie (u.H.). Die meisten Bezeichnungen weisen auf eine Erbanlage hin. Die Heredität ist jedoch in der Minderheit der Fälle nachweisbar (1, 7, 14, 19). Eine u.H. kann bei hepatobiliären, cardialen, hämatologischen, gastro-intestinalen, infektiösen, neoplastischen, endokrinen und anderen Krankheiten auftreten (14). Bekannt ist das Syndrom nach einer Hepatitis epidemica (11). Auch Meulengracht's Ausdruck ist ungenau. Der intermittierende Ikterus kann sowohl in der Jugend als auch früher (9) oder später (14) erscheinen; er kann schon während der Jugend endgültig verschwinden (bei symptomatischer u.H.) (14) oder bis ins hohe Alter andauern (1).

Kasuistik (siehe Tabelle I)

In 10 Jahren (1956-66) stellte man im Kinderspital Basel bei 11 Kindern eine u.H. fest. 6 Kinder wurden wegen des leichten Ikterus, 2 wegen eines Trauma, 2 wegen psychischer Veränderungen und ein Kind wegen einer Pulmonalstenose hospitalisiert. Bei 2 Kindern fand man ein familiäres Vorkommen der u.H. Bei 2 Kindern diagnostizierte man im Spital am Anfang des chronischen Ikterus eine Hepatitis epidemica (SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Urobilinogen und Bilirubin im Urin waren pathognomisch). Bei einem Kind stellte man diese Diagnose nur klinisch. Bei 6 Kindern beobachtete man neben der u.H. noch eine andere Krankheit, nämlich bei Fall 1 eine Adipositas (30 kg Uebergewicht) und eine Anämie, bei Fall 6 eine Pulmonalstenose, bei Fall 3 und 7 eine

Anämie, bei Fall 9 eine Magersucht (20 kg Untergewicht) und bei Fall 11 einen monotopischen Morbus Recklinghausen (histologische Diagnose am Knochen nach pathologischer Fraktur).

Klinische Symptomatologie, hämatologische Befunde, Leberuntersuchungen, Urobilinogenkörperausscheidung und das Verhalten des Serumbilirubins sind in den Tabellen I - V zusammengestellt.

Tabelle I: Anamnestische und klinische Untersuchungsergebnisse

Nr.	Name	Geschlecht	Alter während Hosp. in Jahren	Splenomegalie	Hepatomegalie	Ikterus beim Eintritt
1	Sch.H.	männlich	12	-	-	-
2	F.B.	männlich	15	-	-	+
3	R.M.	männlich	11	-	-	+
4	C.R.	männlich	15	-	-	+
5	R.H.	männlich	12	-	-	+
6	Z.W.	männlich	18	(+)	-	+
7	L.H.	weiblich	16	-	-	+
8	H.N.	weiblich	10	-	-	-
9	Sch.S.	weiblich	16	-	-	+
10	S.P.A.	männlich	15	-	-	+
11	Sch.E.	weiblich	11	-	-	-

Nr.	Ikterus beim Austritt	assoziierte Krankheiten	familiäre Eltern	Hyperbilir.: Geschwisterzahl mit H.	ohne H.
1	-	Adipositas, Anämie			
2	+	-	Mutter	2	1
3	-	posthep.Status, Anämie			
4	+	posthep.Status			
5	-	(posthep.Status)			
6	+	Pulmonalstenose			
7	-	Anämie			
8	-	-	Vater	1	0
9	+	Magersucht			
10	+	Nierenruptur			
11	-	M. Recklinghausen			

KLINISCHE BEOBACHTUNG

Heredität (siehe Tabelle I)

Sie wurde bei 2 Kindern objektiviert. Man fand einmal eine u.H. bei Mutter, Schwester und Bruder eines Knaben, ein anderes Mal bei Vater und Schwester eines Mädchens. Die Familienangehörigen wurden nur getestet, wenn die Anamnese verdächtig ausfiel. Man forschte nur in der Familie der Kinder, nicht aber bei weiter entfernten Verwandten.

Geschlecht, Habitus, Alter (siehe Tabelle I)

7 Kinder waren männlichen, 4 weiblichen Geschlechts. Bei 7 Patienten wurde ein asthenischer Habitus beschrieben. Bei unseren 8 ikterischen Fällen bemerkte man den Ikterus zum ersten Mal bei einem Durchschnittsalter von 13 Jahren (min. 9 Jahre, max. 16 Jahre). Bei unseren 3 anikterischen Fällen betrug das Durchschnittsalter der accidentellen Feststellung der u.H. 11 Jahre.

Symptome

Bei unseren Patienten war kein signifikanter Unterschied zwischen der ikterischen und der anikterischen Gruppe, jedoch war ein beträchtlicher Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht, indem die Mädchen mehr und stärker ausgeprägte Symptome aufwiesen. Kein Knabe war untergewichtig, wohl aber 3 von 4 Mädchen. Das durchschnittliche Untergewicht betrug 10 kg (min. 4, max. 20 kg). Bei 2 Mädchen stellte sich eine sekundäre Amenorrhoe ein. Müdigkeit war das am meisten erwähnte subjektive Symptom. Gastro-intestinale Beschwerden folgten an zweiter Stelle: Inappetenz, Nausea, Vomitus, Leberschmerzen, Obstipation, Diarrhoe. Es fanden sich auch andere Symptome vegetativer Dystonie: Kopfschmerzen, Synkopen, Sinusarrhythmien, Tremor, kühle Hände, starke Schweissekretion, Paraesthesien. Zweimal kamen psychische Verstimmungen vor. 4 Kinder hatten keine Symptome.

Physikalische Befunde (siehe Tabelle I)

8 von 11 Kindern waren leicht ikterisch. Bei 3 Kindern waren nur die Skleren ikterisch, 5 zeigten an Haut und Skleren einen leichten Ikterus. Von 8 Patienten, die bei Spitaleintritt ikterisch waren, wurden 3 anikterisch entlassen. Die Milz wurde nur beim Patienten mit der Pulmonalstenose (Fall 6) zeitweise palpiert. Die Leber war bei keinem unserer Patienten vergrössert.

LABORRESULTATE

Hämatologische Befunde (siehe Tabelle II)

Zur Diagnose einer u.H. muss ein hämolytisches Syndrom ausgeschlossen werden.

Bei Fall 1 bestand beim Eintritt eine Anämie (Hb 11,2 g; Ery: 3,5 Mio). Bei Fall 2 war das Serumeisen erhöht (166 γ %). Bei Fall 3 stellte man 2 Jahre nach einer Hepatitis epidemica eine Eisenmangelanämie fest (Hb: 12,6 g; Ery: 3,4 Mio; Serumeisen 37 γ %). Fall 6 (Pulmonalstenose) zeigte eine Polyglobulie (Hb: 17 g; Ery: 5,4 Mio) und einen leichten Hypersplenismus (Thrombocyten: 80'000; Cr 51: 19 Tage). Fall 7 war anämisch (Hb 12 g; Ery: 3,9 Mio). Fall 10 (traumatische Nierenruptur) hatte als einziges Zeichen einer möglichen geringen Hämolyse eine vergrösserte Reticulocytenzahl (40 o/oo) und ein erhöhtes Serumeisen (176 γ %). Bei Familienangehörigen dieses Patienten waren die Reticulocyten ebenfalls leicht vermehrt.

Zusammenfassend hatten 3 Patienten beim Eintritt eine Anämie, einer eine Polyglobulie. Bei 2 Patienten fand man je eine leichte hämolytische Komponente, nämlich einmal eine verkürzte Lebenszeit der Erythrocyten, einmal eine diskrete familiäre Reticulocytose.

Urobilinogen-Körperausscheidung (siehe Tabelle III)

Die Werte des Urin-Urobilinogen waren bei unseren 8 geprüften Fällen niedrig. Ein erhöhtes faecales Urobilinogen (200 mg / 24 h)

bestimmte man bei Fall 9 (Magersucht). Da der zweitägigen Stuhlsammlung eine Obstipation vorangegangen war, könnte dieses Resultat auf einem Sammlungsfehler beruhen. Bei 5 Kindern lag der Wert des faecalen Urobilinogen an der untern Normgrenze. Entsprechend den Urobilinogenwerten fiel die Berechnung des Mauserungsindex aus (einmal zu hoch, fünfmal sehr niedrig).

Leberuntersuchungen (siege Tabelle IV)

Der Bilirubinbelastungstest wurde an Fall 2 (familiäre u.H.), an Fall 3 (posthepatitischer Status und Anämie) und an Fall 9 (20 kg Untergewicht) durchgeführt und stets stark abnorm gefunden. Die durchschnittliche Retention betrug 57 %, wobei weniger als 25 % normal wäre. Die Serumlabilitätsproben und die BSP-Ausscheidung fielen bei Fall 1 (Adipositas), Fall 6 (Pulmonalstenose) und Fall 10 (Nierenruptur) leicht pathologisch aus. Durchschnittswerte: Thymol 6,7 E; Takata: (+); Cd: +; BSP-Retention: 5,2 %. Einzig bei Fall 1 war die alkalische Phosphatase erhöht (18 E nach Bodansky), und die Elektrophorese ergab vermehrtes Albumin (73 % bei einer Norm von 55-65 %). 2 posthepatitische Fälle zeigten eine minime Vermehrung der γ-Globuline (18 % bei oberer Grenze von 17%). Auch Fall 5 (5 Monate nach wahrscheinlicher Hepatitis epidemica) wich wenig vom Normalen ab: Takata: (+); Prothrombinzeit, auch nach Vitamin K: 78 %; Cholesterin: 290 mg%. Bei 2 Kindern, deren Serumlabilitätsproben normal waren, wurde die Galactose wenig verlangsamt ausgeschieden (durchschnittlicher abnormer Befund: 4,2 g nach 4 h, bei einer Norm von weniger als 3 g). Das Koproporphyrin im Urin wurde bei Fall 1 quantitativ bestimmt und an der oberen Normgrenze gefunden (200 /24 h). Drei Konjugationsteste (zwei mit N-acetyl-p-aminophenol und einer mit Salicylamid) verliefen normal. 6 Leberbiopsien wurden ausgeführt: 5 waren normal. Bei Fall 6 (Pulmonalstenose) stellte man eine leichte Hämosiderose fest. Unter 6 Patienten mit Cholecystogrammen sah man bei zwei Mädchen Dyskinesien (verlangsamte Füllung, verzögerte Entleerung).

Tabelle II: Haematologische Befunde

Untersuchungen	normal	Anzahl Ausführungen	abnormal bei Fall	abnorme Werte
Hb	12-15,2 g%	11	1, 6, 7	11,2 17 12
Hb-Elektrophorese		3		
Hb E	28-34 %	11		
Erythro.-Zahl	4-5 Mio	11	1, 3, 6, 7	3,5 3,4 5,4 3,9
Reticulocyten	5-15 o/oo	10	10	40
Serumeisen	70-130 γ %	6	2, 3, 10	166 37 176
Price-Jones	7,2 - 7,4 μ	10		
osm. Resistenz	46-30	11		
Coombs		3		
Cr 51	26-34 Tage	1	6	19
Blutbild		11		
Knochenmark		2		
Thrombocyten	200'000-400'000	9	6	86'000
Leucocyten	4-9'000	11		

Tabelle III: Urobilinogen-Körperausscheidung mg/24 h

Fall Nr.	Urin mg/24h	Stuhl mg/24h	Stuhlmenge in g	Körpergewicht in kg	Mauserungsindex normal: 15-25
1	0,15	24	85	75	4
2	0,08	14	44	61	4
3	0,16	59	134	36	15
6	0,92	63	225	50	12
7	0,11	29	95	43	8
8	0,11	15	21	27	5
9	0,10	200	180	36	40
10	0,38	25	111	60	4

Tabelle IV: Leber

Untersuchung	normal	Zahl der Ausführg.	abn.Befund bei Fall x	max.abn. Befund	durchschn. abn. Befund
Thymol	bis 5 E	10	1 6	7,5	6,7
Takata-Ara	negativ	11	1 5 6	(+)	(+)
Cadmium	negativ	8	6 10	+	+
Serum-Albumin	55 - 65 %	11	1	73	73
α_1-Globuline	3 - 5 %	11			
α_2-Globuline	5 - 9 %	11	3 8 9	11,9	10,6
β -Globuline	9 - 12 %	11			
γ -Globuline	13 - 17 %	11	3 5	18	18
Blutsenkung nach Westergren nach 1 h	5 - 8 mm	11			
Cholesterin	150-250 mg%	11	5	290	290
Cholesterin-Ester-Fraktion	65 - 75 %	8			
Alk. Phosphatase nach Bodandky	5 - 13 E	10	1	18	18
Koproporphyrin im Urin	weniger als 0,2 mg	1	1	0,21	0,21
Prothrombinzeit	80 - 100%	10	5	78	78
GOT	5 - 40 E	10			
GPT	5 - 35 E	10			
BSP-Retention nach 30 Min.	weniger als 4 %	10	1 6 10	6,6	5,2
Galactoseaussch. nach 4 h	weniger als 3 g	9	4 8	4,3	4,2
Bilirubinretention nach 3 h	weniger als 25 %	3	2 3 9	75 %	57 %
Lupa		2			
Salicylamid		1			
Cholecystogramm		6	8 9	Dyskinesie	
Leberbiopsie		6	6	Hämosiderose	

Serumbilirubin (siehe Tabelle V)

Bei unseren 11 Patienten war hauptsächlich das unkonjugierte (indirekte) Bilirubin erhöht (nach van den Bergh), durchschnittlich 82,5 %. Bei allen wurde das Bilirubin mehrmals bestimmt, durchschnittlich sechsmal.

Tabelle V: Bilirubinwerte in mg%

Fall Nr.	Max. Werte	Min. Werte	Initial-werte	Werte vor Austritt	indirekter Anteil nach van den Bergh
1	2,6	0,3	2,6	0,3	85 %
2	3,2	2,2	3,2	2,2	87 %
3	2,5	1,3	2,3	1,3	86 %
4	1,6	0,9	1,6	1,6	94 %
5	3,1	0,7	3,1	0,7	85 %
6	8,9	3,4	6,8	4,1	79 %
7	2,0	0,8	2,8	0,8	80 %
8	1,9	1,5	1,9	1,5	--
9	3,8	0,7	2,5	3,3	77 %
10	4,9	0,8	1,9	2,8	92 %
11	2,4	1,5	2,4	1,5	68 %
Durch-schnitt	3,36 mg%	1,40 mg%	2,66 mg%	1,84 mg%	82,5 %

Die Initialwerte unserer Serie schwankten zwischen 1,6 und 6,8 mg%, mit einem Durchschnitt von 2,66 mg%. 8 Patienten hatten Initialwerte von weniger als 3 mg%. Der Maximalwert eines jeden Patienten differierte zwischen 1,6 und 9 mg%; durchschnittlicher Maximalwert: 3,36 mg%. Der niedrigste Wert eines jeden Patienten varierte zwischen 0,43 und 3,4 mg%; durchschnittlicher Minimalwert: 1,40 mg%. 5 Patienten hatten wenigstens einmal eine Bestimmung, die in den normalen Bereich fiel, das heisst unter 1 mg%.

Ein Anstieg von 0,5 mg% oder mehr in nacheinanderfolgenden Bestimmungen (zwischen den Bestimmungen lagen immer mehrere Tage) wurde elfmal beobachtet, ein Abfall kam sechzehnmal vor. Schwankungen von mehr als einem mg% kamen fünfmal steigend, achtmal fallend vor. Die Oszillationen waren meistens unerklärlich. Bei Fall 6 stieg das Bilirubin nach einem Herzkatheter stark an.

Das Serumbilirubin zeigte eine deutliche Tendenz,während des Spitalaufenthaltes abzufallen; so betrug der durchschnittliche Initialwert 2,66 mg%, der durchschnittliche Entlassungswert 1,84 mg%. Drei Kinder verliessen das Spital mit einem normalen Bilirubinspiegel, nämlich Fall 1 (Adipositas), Fall 5 (posthepatitische u.H.) und Fall 7 (Anämie).

BEHANDLUNG

8 unserer 11 Kinder erhielten eine fettarme oder eine fettfreie Diät. Zwischen ihnen und den 3 Kindern mit einer normalen Kost war der Verlauf nicht signifikant verschieden. 2 posthepatitische Fälle bekamen Cortison. Bei Fall 5 normalisierte sich das Bilirubin, bei Fall 4 nicht. Fall 1 (Adipositas) und Fall 9 (Magersucht) wurden diätetisch behandelt. Die Pulmonalstenose (Fall 6) wurde operiert. Die traumatisch rupturierte Niere wurde exstirpiert, nachdem sich ein sekundärer Hochdruck entwickelt hatte (Fall 10). Da während des Spitalaufenthaltes das Serumbilirubin bei allen Patienten abfiel, ist es schwierig zu sagen, wie weit der Abfall durch die Besserung der Begleitkrankheit verursacht war. Der Abfall war am grössten bei Fall 1, 6 und 10 (siehe oben), bei denen die Begleitkrankheit am erfolgreichsten beeinflusst werden konnte.

DISKUSSION

Wir können unser Krankengut in 3 Gruppen einteilen:

1.) familiäre u.H. (eigentlicher Morbus Gilbert)	2 Fälle
2.) posthepatitische u.H.	3 Fälle
3.) u.H. mit einer assoziierten Krankheit	6 Fälle

Gruppe 1 und 2 kann man auch bei der Untersuchung der Verwandten ersten und zweiten Grades nicht sicher unterscheiden. Eine familiäre u.H. kann nämlich durch eine Hepatitis erstmals manifest werden. Bei Gruppe 3 stellt sich die Frage, ob es sich um ein zufälliges Zusammentreffen eines eigentlichen Morbus Gilbert mit einer

anderen Krankheit handelt, oder ob die u.H. durch letztere bedingt ist. Hier hilft eine Verwandtenanalyse weiter. Gewissheit erhält man erst, wenn nach der Heilung der Begleitkrankheit das Serumbilirubin endgültig normal bleibt. Wenn man weder familiäres Vorkommen noch eine Hepatitis am Anfang der chronischen u.H. noch eine assoziierte Krankheit findet, sollte man unvoreingenommen von einer isolierten (idiopathischen) u.H. sprechen (14).

Heredität

Levine und Klatskin (14) finden unter 366 Patienten mit mehr oder weniger lang dauernder u.H. nur 33, deren u.H. nicht mit einer anderen Krankheit assoziiert ist. Andere Autoren beschreiben in 10 - 20 % der Fälle ein familiäres Vorkommen der u.H. (1, 7, 19). Powell et al. (21) können unter 100 Patienten mit u.H. bei 42 eine Heredität nachweisen. Bei den Eltern der Patienten finden sie in 16,1 %, bei den Geschwistern in 27,5 % eine u.H.

Genetik

Powell et al. (21) beobachten eine bimodale Verteilung des Serumbilirubins bei den 119 untersuchten Verwandten: entweder ist das Serumbilirubin normal oder es nähert sich stark dem Durchschnittswert der hospitalisierten Patienten mit Morbus Gilbert. Dies lässt vermuten, dass für die familiäre u.H. ein einziges Gen verantwortlich ist. Wenn der Erbgang autosomal dominant ist, und wenn die Verwandten für das betreffende Gen heterozygot sind, erwartet man bei 50 % eine u.H. Dass bei allen Autoren der Prozentsatz niedriger ausfällt, kann verschiedene Gründe haben. Da das Serumbilirubin fluktuiert, kann zur Bestimmungszeit der Wert normal sein. Manchmal werden junge Verwandte vor dem Manifestationsalter untersucht. Verwandte mit Begleitkrankheiten oder mit einem posthepatitischen Status müssen aus der genetischen Betrachtung ausgeschlossen werden.

Geschlecht und Alter

Das männliche Geschlecht überwiegt in den verschiedenen Literaturangaben (ca. 80 %). Bei uns bemerkt man den Ikterus durchschnittlich mit 13 Jahren. In der Literatur wird das Adoleszentenalter am meisten genannt (16, 17, 21). Foulk et al. bestreiten, dass der Bilirubinspiegel mit dem Alter allmählich absinkt (7).

Klinische Symptomatologie

Vor allem die Mädchen reagieren oft vegetativ dyston (5). Die Schwelle, bei der ein klinischer Ikterus auftritt, wird um 2 mg% Serumbilirubin angenommen. Sie variiert individuell. Bei uns hat ein Fall unter 2 mg% gelbe Skleren. Eine Hepatomegalie oder eine Splenomegalie gehören nicht zu einer familiären oder posthepatitischen u.H. (7).

Serumbilirubin

Das Serumbilirubin schwankt (2, 15). Hohe initiale Werte bessern sich oft während der Hospitalisation (10, 15, 18, 19). Nervosität, Infekte und körperliche Anstrengungen können das Serumbilirubin ansteigen lassen (1, 17, 19).

Urobilinogen-Körperausscheidung

Dameshek und Singer (5) berichten über eine niedrige Ausscheidung von faecalem Urobilinogen. Andere Autoren beschreiben normale Werte (10). Bei 5 unserer Fälle liegen die Werte niedrig (15-29 mg/24 h). Uneinig ist man sich auch, ob Urobilinogen im Urin erhöht sei. Unsere Patienten haben niedrige Werte.

Hämatologie

3 Kinder waren beim Eintritt anämisch (Fall 1, 3 und 7). Auch Levine und Klatskin (14) konstatieren bei Patienten mit einer Eisenmangelanämie nicht selten eine symptomatische u.H. Fall 6 zeigt eine leicht verkürzte Erythrocytenlebensdauer (Cr 51: 19 Tage,

Fall 10 eine leichte Reticulocytose (40 o/oo). Diese Werte sind nicht genügend pathologisch, um bei einer gesunden Leber eine Hyperbilirubinämie zu bewirken. In ähnlichen Fällen sprechen andere Autoren von einer versteckten Hämolyse. Fall 2 (familiäre u.H.) hat ein Serumeisen von 166 %. Heimpel et al. (10) finden bei vielen Patienten mit u.H. ein erhöhtes Serumeisen ohne sonstige Zeichen eines raschen Hämoglobinumsatzes. Sie beobachten, dass sich bei Bettruhe das Serumeisen öfter und früher normalisiert als das unkonjugierte Bilirubin. Unser Fall 2 verlässt dann auch das Spital mit einem erhöhten Serumbilirubin.

Leberuntersuchungen

Die Leberbiopsie zeigt einzig bei Fall 6 eine diskrete Hämosiderose. In der Literatur wird die Biopsie als normal dargestellt. Die BSP-Retention ist bei uns nur bei Patienten mit einer assoziierten Krankheit leicht abnorm (durchschnittlich 5,2 %). In der Literatur werden bald erhöhte, bald normale Werte beschrieben. Levine und Klatskin machen darauf aufmerksam, dass bei pathologischen Leberproben gründlich nach einer assoziierten Krankheit zu fahnden ist (14). Bei Fall 1 liegt das Koproporphyrin an der oberen Normgrenze 210 γ/24 h). Auch Foulk et al. konstatieren oft eine erhöhte Koproporphyrinurie. Die Glucuronierungsteste fallen bei uns und anderswo normal aus. Bei unserer Serie sind die Lebertests nur bei den Kindern der dritten Gruppe, bei der neben der u.H. noch eine andere Krankheit existiert, leicht patholog. verändert. Bei den ersten zwei Gruppen (familiäre und posthepatitische u.H.) liegen sie im Normalbereich oder die Abweichungen sind minim. Der einzige Test, der bei allen drei Gruppen stark abnorm ausfällt, ist der Bilirubinbelastungstest.

Bilirubinbelastungstest

Bergmann (3) führte 1927 diesen Test ein. Einige Autoren finden bei allen Patienten mit familiärer u.H. eine stark erhöhte Bilirubinretention, selbst dann, wenn das Serumbilirubin nicht erhöht ist (5, 12). Allwall (1) beschreibt bei einigen seiner Patienten

eine normale Ausscheidung. Die Bilirubinausscheidungsstörung ist nicht spezifisch für eine u.H. Sie kommt auch bei Cirrhosen und anderen Leberkrankheiten vor. Deshalb betrachten Foulk et al. (7) diesen Test als wertlos. Billing et al. (4) verfeinern die Probe und erhalten ein typisches Bild. Sie berechnen mit einem Computer die folgenden 3 Portionen: Bilirubinaufnahme in die Leber, Bilirubinreflux ins Plasma und Glucuronidbildung. Sie finden bei allen 8 Patienten mit familiärer u.H. eine verlangsamte Aufnahme, bei 6 Patienten ist der Reflux ins Plasma grösser als normal, bei 4 Patienten ist auch die Glucuronidbildung erniedrigt. Posthepatitische und auch hämolytische Fälle haben ähnliche Kurven. Ein anderer Autor (9) beobachtet bei Patienten mit familiärer u.H. eine verzögerte Aufnahme von radioaktivem Jodipamid.

Pathogenese

Verschiedene neue Arbeiten (4, 8) deuten auf eine Aufnahme-, resp. Transportstörung hin. Die Elektronenmikroskopie zeigt bei Patienten mit Morbus Gilbert eine starke Reduktion der Mikrovilli im Raum von Dissé (20). In vivo hingegen (direkte biochemische Analyse der Leber) findet Arias (2) beim Vater von 2 Patienten mit Transferasemangel einen ähnlichen, nur graduell differenten Mangel, obwohl in vivo die Glucuronidteste normal ausfallen.

Prognose und Therapie

Ist eine assoziierte Krankheit vorhanden, so hängen Prognose und Therapie von dieser ab. Die Prognose der familiären und posthepatitischen u.H. ist ausgezeichnet. Eine Cirrhose entwickelt sich nie. Gallensteine bilden sich nicht häufiger. Eine Therapie erübrigt sich. Corticoide bessern eine u.H. nicht (6, 15).

Zur Diagnostik

Folgende Untersuchungen werden für Patienten mit u.H. vorgeschlagen: Serumbilirubin (mehrmals), Bilirubinbelastungstest, BSP, SGOT, SGPT, Serumeisen, Leberbiopsie, Cholecystographie, Elektrophorese,

Knochenmark, Reticulocyten, Cr 51, Urobilinogen-Körperausscheidung, quantitatives Koproporphyrin im Urin; Untersuchung der Verwandten.

Zusammenfassung

Unter 11 Patienten mit nichthämolytischer unkonjugierter Hyperbilirubinämie konnte in 2 Fällen die Hyperbilirubinämie bei Verwandten objektiviert werden (eigentlicher Morbus Gilbert). 3 posthepatitische Fälle waren sonst in jeder Beziehung ähnlich. Bei 6 Patienten existierte neben der unkonjugierten Hyperbilirubinämie noch eine andere Krankheit. Bei dieser Gruppe waren die Leberbefunde oft leicht abnorm. Mit der Besserung der Begleitkrankheit verminderte sich die Hyperbilirubinämie. Bei 3 Patienten wurde der Bilirubinbelastungstest durchgeführt und immer stark pathologisch gefunden.

Summary

Among 11 patients with nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia a hyperbilirubinemia was found in relatives of 2 cases. 3 posthepatitic cases were similiar clinically in every aspect. In 6 patients the hyperbilirubinemia was accompanied by an associated disease. In this group the liver tests were often slightly abnormal. With improvement of the associated disease, the serum bilirubin decreased in this group. In 3 patients the bilirubin excretion test was made and found highly abnormal.

Bibliographie

1. Alwall N.

On hereditary non-hemolytic bilirubinemia.
Acta med. scandinav. 123: 560, 1946

2. Arias I.M., London I.M.

Bilirubin glucuronide formation in vitro: Demonstration of a defect in Gilbert's disease.
Science. 126: 563, 1957

3. von Bergmann G.

Zur funktionellen Pathologie der Leber, insbesondere der Alkohol-Aetiologie der Cirrhose.
Klin. Wchschr. 6: 776, 1927

4. Billing B.H., Williams R. and Richards T.G.

Defects in hepatic transport of bilirubin in congenital hyperbilirubinemia: an analysis of plasma bilirubin disappearence curves. Clinical Science 27: 245, 1964

5. Dameshek W., Singer K.

Familial nonhemolytic jaundice: Constitutional hepatic dysfunction with indirect van den Bergh reaction.
Arch. Ind. Med. 67: 259, 1941

6. Eanet M.P., Brick I.B.

Constitutional hyperbilirubinemia: Its differential diagnosis and the effect of steroid therapie.
New England. J. Med.

7. Foulk W.T., Butt H.R., Owen C.A., Whitcomb F.F. and Mason H.L.

Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease): Its natural history and related syndromes.
Medicine. 38: 25, 1959

8. Galambos J.T., McLaren J.R.

Hepatic uptake defect in patients with Gilbert's disease.
Arch. int. Med. III: 214, 1963

9. Gilbert A., Lereboullet P.

La cholémie simple familiale.
Semaine méd. 21: 241, 1901

10. Heimpel H., Franz H. and Schubothe H.

Untersuchungen über den Blutumsatz bei posthepatitischen und anderen funktionellen Hyperbilirubinämien. Klin. Wchnschr. 40: 1029, 1962

11. Kalk H., Wildhirt E.

Die posthepatitische Hyperbilirubinämie, eine häufige Folgenkrankheit der Hepatitis. Med. Klin. 50: 1289, 1955

12. Kornberg A.

Latent liver disease in persons recovered from catarrhal jaundice and in otherwise normal medial students as revealed by the bilirubin excretion test. J. Glin. Invest. 21: 299, 1952

13. Krarup N.B., Roholm K.

Leberbiopsie bei Ikterus intermittens juvenilis. Histologische Untersuchungen. Klin. Wchschr. 20: 193, 1941

14. Levine R.A., Klatskin G.

Unconjugated hyperbilirubinemia in the absence of overt hemolysis. Amer. J. Med. 36: 541, 1964

15. McMahon F.G.

Effect of prednisolone, physical activity, fat intake and choleretic agents on the serum bilirubin level in a case of constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease). Gastroenterol. 32: 325, 1957

16. Meulengracht E.

Icterus intermittens juvenilis (Chronischer intermittierender juveniler Subikterus). Klin. Schnschr. 18: 118, 1939

17. Meulengracht E.

Review of chronic intermittent juvenile jaundice. Quart. J. Med. 16: 83, 1947

18. Reichmann S., Davis W.D.

The recognition and differential features of indirect reacting hyperbilirubinemia. Ann. Int. Med. 46: 523, 1957

19. Rozendaal H.M., Comfort M.W. and Snell A.M.

Slight and latent jaundice: Significance of elevated concentrations of bilirubin giving indirect van den Bergh reaction. J.A.M.A. 104: 374, 1935

20. Simone G., Varonnier H.S.
Schweiz. med. Wschr. 93: 459, 1963

21. Powell L.W., Hemingway E., Billing B.H. and Sherlock S.
Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). New England J. Med. 277: 1108, 1967